International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS)
Peer-Reviewed Journal
ISSN: 2349-6495(P) | 2456-1908(O)
Vol-9, Issue-11; Nov, 2022
Journal Home Page Available: https://ijaers.com/
Article DOI: https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.911.9

Early diagnosis of rare syndromes: Integrative review

Diagnóstico precoce das síndromes raras: Revisão integrativa

Ana Emília Araújo de Oliveira[1], Sandyla Leite de Sousa[2], Danyele Rodrigues de Lira[3], Murilo Ricardo Diniz Filho[4], Virna Vieira Freitas Araújo[5], Antoniel Cardoso Marques[6], Gabriel Gardhel Costa Araujo7, Uilian Sampaio Santiago[8], Francisco Douglas de Moura Santos[9], Idna de Carvalho Barros Taumaturgo[10]

[1] Enfermeira, Mestre em Ciência e Tecnologia em Saúde NUTES/UEPB.
[2] Acadêmica de Medicina no Centro Universitário UNINOVAFAPI.
[3] Fisioterapeuta, Especialista em Coluna Vertebral pela Faculdade Einstein – FACEI.
[4] Acadêmico de Medicina na Faculdade Integrada Tiradentes - FITS.
[5] Acadêmica de Medicina na Universidade de Fortaleza – UNIFOR
[6] Acadêmico de Medicina na FAHESP/IESVAP
[7] Fisioterapeuta, Mestre em Educação Física pela UFMA.
[8] Acadêmico de Medicina na Metropolitana/RO
[9] Acadêmico de Medicina na Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
[10] Doutora em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde em Universidade Luterana do Brasil

Received: 09 Oct 2022,

Received in revised form: 23 Oct 2022,

Accepted: 29 Oct 2022,

Available online: 06 Nov 2022

Palavras-chave - Doenças raras, Diagnóstico Precoce, Criança

Keywords - Rare Diseases, Early Diagnosis, Child.

Abstract *- Some syndromes are classified as rare by the low frequency with which they occur in the population and are characterized by a specific set of signs and symptoms, of genetic cause, due to an abnormality involving one or more chromosomes or genes (mutation), which can be by alterations, deletion, duplication in nitrogenous bases, among others. However, affected people do not always receive an early diagnosis and, in addition, there are few therapeutic options and scientific research in this area is rare. This study is an integrative literature review (ILR) that is based on scientific findings in order to identify and understand problems, situations and vulnerabilities related to the population. The studies were published in the years 2018, 2019, 2020 and 2021, being the equivalent of 14.29% in the year 2018, 28.57% in the year 2019, 14.29% in the year 2020 and about 42, 86% in the year 2021. Therefore, 25.00% of the studies were in France, 12.50% in Brazil, 12.50% in the United States, 12.50% in Germany, 12.50% in the Netherlands and Spain respectively. Thus, the contents of the research found referred to the early diagnosis of rare syndromes.*

Abstrata— *Algumas síndromes são classificadas como raras pela baixa frequência com que ocorrem na população e são caracterizadas por um conjunto específico de sinais e sintomas, de causa genética, devido a uma anomalia envolvendo um ou mais cromossomos ou genes (mutação), que podem ser por alterações, deleção, duplicação nas bases nitrogenadas entre outras. Entretanto, nem sempre as pessoas acometidas recebem o*

diagnóstico precoce e, além disso, são poucas as opções terapêuticas e raras as pesquisas científicas nessa área. Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura (RIL) que baseia-se em achados científicos com o objetivo de identificar e compreender problemas, situações e vulnerabilidades relacionadas à população. Os estudos foram publicados nos anos de 2018, 2019, 2020 e 2021, sendo o equivalente de 14,29% no ano de 2018, 28,57% no ano de 2019, 14,29% no ano de 2020 e cerca de 42,86% no ano de 2021. Diante disso, 25,00% dos estudos foi na França, 12,50% no Brasil, 12,50% nos Estados Unidos, 12,50% na Alemanha, 12,50% na Holanda e Espanha respectivamente. Dessa maneira, os conteúdos das pesquisas encontradas referiam-se sobre o diagnóstico precoce das síndromes raras.

I. INTRODUÇÃO

Algumas síndromes são classificadas como raras pela baixa frequência com que ocorrem na população. Entretanto, nem sempre as pessoas acometidas recebem o diagnóstico precoce e, além disso, são poucas as opções terapêuticas e raras as pesquisas científicas nessa área (London, 2012). O diagnóstico rápido e precoce de doenças raras é determinante para o tratamento do paciente, especialmente em crianças, faixa etária na qual são realizados diversos testes para a detecção das enfermidades (Brasil, 2018).

As síndromes genéticas são caracterizadas por um conjunto específico de sinais e sintomas, de causa genética, devido a uma anomalia envolvendo um ou mais cromossomos ou genes (mutação), que podem ser por alterações, deleção, duplicação nas bases nitrogenadas entre outras. Quando se fala em síndrome genética refere-se ao DNA, a biomolécula que caracteriza (dá origem) a "vida humana". O número de síndromes genéticas que existem são extremamente altos, porém as mais comuns são as Síndrome de Down, Síndrome de Edwards, Síndrome de Patau e Síndrome de Turner (Morandin et al., 2020).

Conforme a Portaria nº 199/2014 do Ministério da Saúde, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, tais moléstias são aquelas que afetam até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos (Brasil, 2014). As doenças raras são caracterizadas por uma ampla diversidade de sinais e sintomas, e variam não só de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa acometida pela mesma condição. Cerca de 30% dos pacientes acometidos pelas doenças raras morrem antes dos cinco anos de idade, uma vez que 75% delas afetam crianças, o que não impede que adultos também possam adquiri-las (Brasil, 2018).

São doenças que contribuem para o aumento da morbidade e da mortalidade, principalmente, a infantil, e cujos riscos de complicações evitáveis e mortes decorrentes de diagnóstico tardio podem fragilizar todo o sistema familiar da pessoa afetada (Guillevin, 2012).

O ensino de profissionais de saúde é fundamental para transmitir corretamente as descobertas da genética em prol dos pacientes e suas famílias. Uma tática para promover a educação dos profissionais da Atenção Primária à Saúde (APS), principalmente aqueles afastados geograficamente dos serviços especializados, pode ser a telemedicina. Dessa forma, ressaltando a disposição da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica, com suporte da Sociedade Brasileira de Família e Comunidade, do Conselho Federal de Medicina e do Núcleo de Telessaúde RS, na preparação de um curso de educação à distância acerca de doenças genéticas raras na APS. (Telessaúde, 2020).

A informação quanto ao cuidado com a família é essencial, no qual a equipe deve ofertar maneiras para o conforto da criança e o tratamento contínuo da sua síndrome. A interdisciplinaridade é a chave para o sucesso da atenção em saúde nas síndromes da infância, pois a partir da detecção precoce e da prevenção, pode - se evitar o agravo das patologias na criança (MARIN; RICARDO, 2014). Por fim, essa pesquisa teve como objetivo analisar publicações recentes na literatura sobre o diagnóstico precoce das síndromes raras.

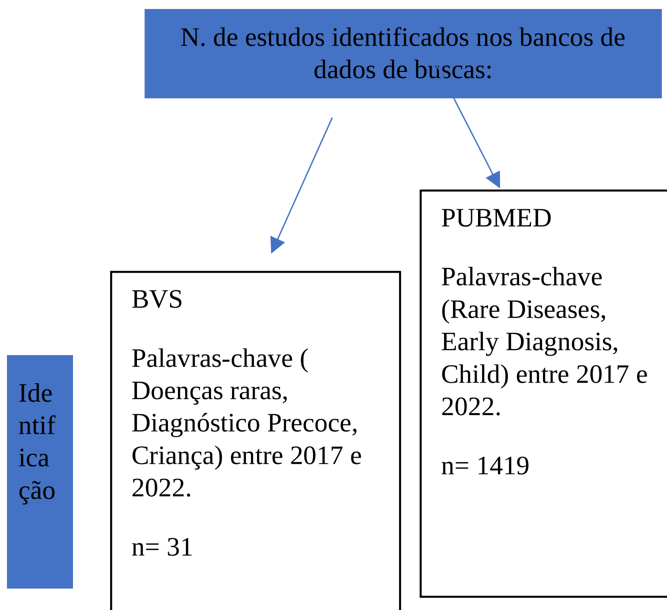
II. METODOLOGIA

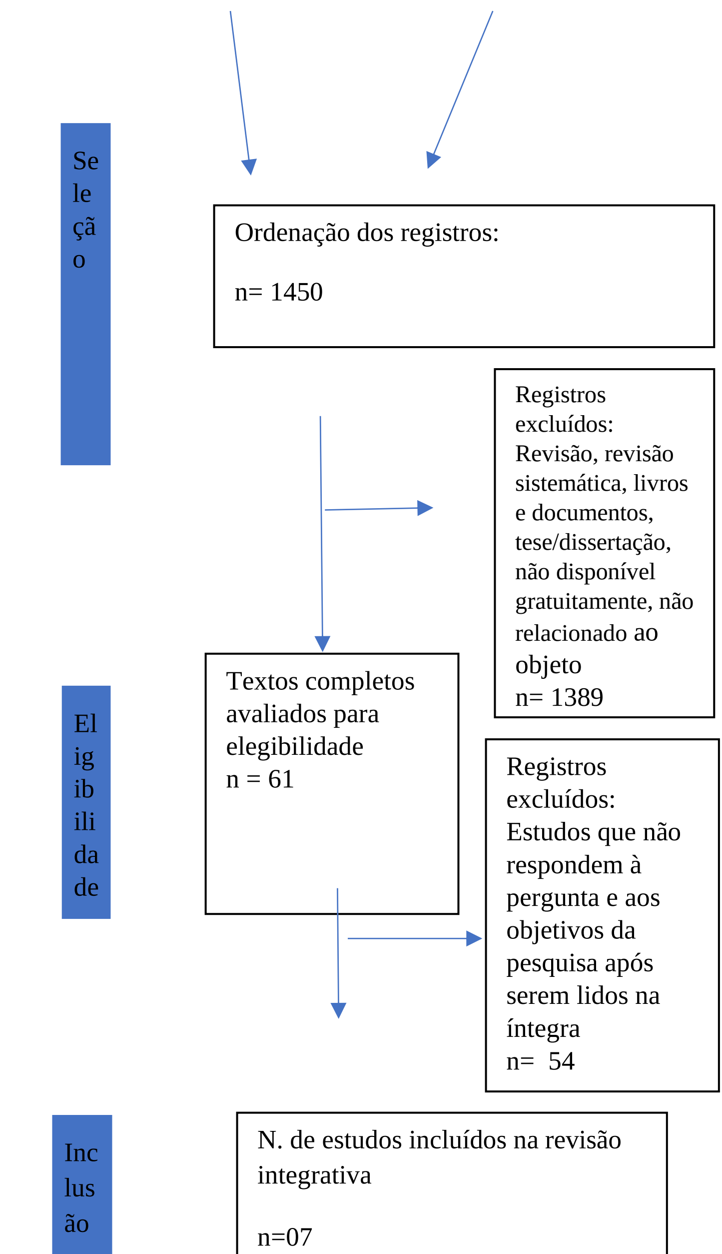
Este estudo refere-se a uma pesquisa bibliográfica, tendo uma abordagem qualitativa de uma revisão integrativa da literatura. Sendo assim, uma revisão integrativa é formada por cinco etapas, sendo elas: identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação da revisão. Sendo assim, a procura de artigos respondeu às seguintes perguntas norteadora: Qual o impacto do diagnóstico precoce das síndromes raras? Quais foram as principais síndromes raras na infância?

Diante disso, foi executado um estudo de revisão, tendo como base periódicos publicados na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e na base de dados PUBMED. Os critérios de inclusão foram: artigos originais de estudos primários, sendo nos idiomas inglês/espanhol/português, exemplificando com ênfase nas síndromes raras na infância e artigos publicados nos últimos cinco anos, partindo da combinação dos seguintes descritores: doenças raras, criança, diagnóstico precoce. Dessa maneira, os critérios de exclusão foram todos os estudos que não se enquadraram dentro dos critérios de inclusão e que não se estabeleceram na questão norteadora desta pesquisa.

Dessa forma, essa pesquisa em questão teve como tema escolhido: diagnóstico precoce das síndromes raras: uma revisão integrativa. Diante disso, foi avaliado o impacto da detecção precoce das síndromes raras e quais as síndromes raras encontradas na infância. O processo de busca dos estudos nas bases de dados, reuniu cerca de 54 artigos para uma averiguação minuciosa, dos quais 7 se enquadraram dentro dos critérios propostos anteriormente. Nessa perspectiva, as análises adquiridas foram organizadas em tabelas, analisados e interpretados conforme o objetivo do presente estudo, tendo como base para os próximos passos a literatura preconizada anteriormente. Dessa maneira, a figura 01 caracteriza o meio que foi utilizado para a obtenção dos artigos durante a coleta nas plataformas.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos primários, de acordo com a recomendação PRISMA. Teresina – PI, Brasil. 2022.





Fonte: autores, 2022.

III. RESULTADOS

Nessa perspectiva, abaixo apresentam-se os resultados dessa pesquisa, dividido em dois quadros sendo o Quadro 01, de caracterização dos artigos, e o quadro 02, de análise do exposto em cada um dos artigos. Já o Quadro 01, apresenta 3 artigos na revista *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1 na revista Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, 1 na revista *Genes*, 1 na revista *Elsevier* e 1 na revista *Frontiers in Immunology*. Desse modo, os estudos foram publicados nos anos de 2018, 2019, 2020 e 2021, sendo o equivalente de 14,29% no ano de 2018, 28,57% no ano de 2019, 14,29% no ano de 2020 e cerca de 42,86% no ano de 2021. Diante disso, 25,00% dos estudos foi na

França, 12,50% no Brasil, 12,50% nos Estados Unidos, 12,50% na Alemanha, 12,50% na Holanda e Espanha respectivamente. Assim, os conteúdos das pesquisas encontradas referiam-se sobre o diagnóstico precoce das síndromes raras na infância (Quadro 2).

TABELA 1:

Tabela 1: Caracterização dos artigos. Teresina – PI 2022 (n=7)

Nº	**TÍTULO**	**AUTORIA**	**BASE**	**ANO**	**PAÍS**	**REVISTA**
1	Improving early diagnosis of rare diseases using Natural Language Processing in unstructured medical records: an illustration from Dravet syndrome	Lo Barco et al.	Orphanet Journal of Rare Diseases	2021	França	Improving early diagnosis of rare diseases using Natural Language Processing in unstructured medical records: an illustration from Dravet syndrome
2	Identificação de doenças genéticas na Atenção Primária à Saúde: experiência de um município de porte médio no Brasil	Santos et al.	Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade	2020	Brasil	Identificação de doenças genéticas na Atenção Primária à Saúde: experiência de um município de porte médio no Brasil
3	Early Diagnosis in Prader–Willi Syndrome Reduces Obesity and Associated Co-Morbidities	Kimonis et al.	Genes	2019	Estados Unidos	Early Diagnosis in Prader–Willi Syndrome Reduces Obesity and Associated Co-Morbidities
4	Frühzeitige Diagnose einer seltenen Krankheit bei Kindern durch bessere Kommunikation zwischen Eltern, niedergelassenen Ärzten und spezialisierten Zentren	Kohlschütter; Bussche.	Elsevier	2019	Alemanha	Frühzeitige Diagnose einer seltenen Krankheit bei Kindern durch bessere Kommunikation zwischen Eltern, niedergelassenen Ärzten und spezialisierten Zentren
5	Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implication	Kuiper et al.	Orphanet Journal of Rare Diseases	2018	Holanda	Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implication

6	Primary Immune Regulatory Disorders With an Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype: Immunologic Evaluation, Early Diagnosis and Management	Lopez-Nevado et al.	Frontiers in Immunology	2021	Espanha	Primary Immune Regulatory Disorders With an Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype: Immunologic Evaluation, Early Diagnosis and Management
7	Age at diagnosis in patients with chronic congenital endocrine conditions: a regional cohort study from a reference center for rare diseases	Kallali et al.	Orphanet Journal of Rare Diseases	2021	França	Age at diagnosis in patients with chronic congenital endocrine conditions: a regional cohort study from a reference center for rare diseases

Fonte: Autores, 2022

TABELA 02

Tabela 2: Análise de conteúdo dos artigos. Teresina – PI 2022 (n=07).

N°	OBJETIVOS	CONCLUSÃO
1	Explorar se alguns termos clínicos (conceitos) são significativamente mais usados nos relatórios médicos narrativos eletrônicos de indivíduos com a Síndrome de Dravet (SD) antes dos 2 anos de idade em comparação com indivíduos com SF.	Os relatórios médicos narrativos de indivíduos menores de 2 anos com SF contêm conceitos específicos ligados ao diagnóstico de SD, que podem ser detectados automaticamente por software que explora a PNL.
2	Colaborar com o desenvolvimento de métodos para o reconhecimento de indivíduos com risco de desenvolver doenças genéticas na APS.	Os profissionais da APS estão em posição privilegiada para identificar e organizar uma rede de cuidados para indivíduos com doenças genéticas e/ou defeitos congênitos. A utilização sistemática de instrumentos que facilitem o reconhecimento de fatores de risco e de situações suspeitas pode ser uma estratégia útil a ser incorporada pela APS.
3	Avaliar se o diagnóstico precoce na síndrome de Prader-Willi reduz obesidade e comorbidades associadas	O diagnóstico precoce pode levar a melhorias significativas, com redução de custos e melhor assistência médica aos recém-nascidos afetados (tanto em SPW quanto em EA), levando a uma melhor qualidade de vida.
4	Avaliar o diagnóstico precoce de uma doença rara em crianças por meio de uma melhor comunicação entre pais, médicos e centros acadêmicos.	É preciso fortalecer a competência e o papel dos pais no diálogo com seus médicos, sendo um elemento importante a obtenção de informações escritas sobre o estado do processo diagnóstico em linguagem compreensível para os pais. É importante a definição de requisitos vinculativos para os centros oficialmente dedicados ao diagnóstico de doenças raras e à investigação de patologias desconhecidas.

5	Avaliar a extensão do atraso diagnóstico em duas doenças ultra - raras: mucopolissacaridose I (MPS I) e III (MPS III).	As inúmeras campanhas lançadas para aumentar a conscientização, levando ao diagnóstico precoce dessas doenças raras, principalmente da MPS I, não conseguiram atingir seu objetivo. Protocolos de triagem selecionados robustos incorporados em diretrizes nacionais e triagem neonatal para distúrbios que atendem aos critérios de triagem populacional podem ser as únicas abordagens eficazes para reduzir o atraso no diagnóstico.
6	Identificar fenótipos específicos e sobrepostos no cenário surpreendente de vários novos distúrbios, nos quais uma avaliação imunológica básica pode ser enganosa.	Pacientes com suspeita de sofrer de um desses distúrbios requerem diagnóstico rápido e correto, permitindo o início de estratégias terapêuticas específicas personalizadas e monitoramento, melhorando assim o prognóstico e sua qualidade de vida.
7	Avaliar a idade ao diagnóstico das doenças endócrinas congênitas mais frequentes que afetam o crescimento e/ou desenvolvimento.	O diagnóstico ocorreu na idade adulta em 22% dos casos para CAIS, 11,6% para ST, 8,8% para DG, 0,8% para HN ectópica e 0,4% para DIGH.Observou-se predominância masculina (2/3) para DIGH, HN ectópica, HIC e DG.

Fonte: Autores, 2022.

IV. DISCUSSÃO

Sendo assim, o diagnóstico precoce traz melhorias significativas como a redução de custos e melhor assistência médica aos recém-nascidos afetados, levando dessa forma a uma melhor qualidade de vida (Kimonis et al., 2019). A comunicação também tem a sua importância, pois o estudo de Kohlschütter e Bussche (2019) traz a perspectiva do fortalecimento de vínculo entre os pais e profissionais, estimulando o diálogo necessário como elemento importante para a obtenção de informações sobre o estado do processo diagnóstico em uma linguagem compreensível. Segundo Kuiper et al. (2018), as inúmeras campanhas lançadas para aumentar a conscientização, levando ao diagnóstico precoce dessas doenças raras, principalmente da MPS I, não conseguiram atingir seu objetivo. O uso de protocolos de triagem selecionados incorporados em diretrizes nacionais e a triagem neonatal para distúrbios que atendem aos critérios de triagem populacional são as únicas abordagens eficazes para reduzir o atraso no diagnóstico.

Avaliar a idade do paciente ao diagnóstico das doenças congênitas mais frequentes que afetam o crescimento e/ou desenvolvimento, é de importância para o seu acompanhamento. Na na fase adulta o diagnóstico ocorreu em 22% dos casos, observando também a predominância do gênero masculino (Kallali et al.,2021). Dessa forma, Lopez-Nevado et al. (2021) relata a importância dos pacientes com suspeita de sofrer de uma dessas síndromes requerem diagnóstico rápido e correto, permitindo o início de estratégias terapêuticas específicas personalizadas precocemente e o seu monitoramento, melhorando assim o prognóstico e a qualidade de vida. Os profissionais da Atenção Primária à Saúde - APS estão em posição privilegiada para identificar e organizar uma rede de cuidados para indivíduos com doenças genéticas e/ou defeitos congênitos. A utilização sistemática de instrumentos que facilitem o reconhecimento de fatores de risco e de situações suspeitas pode ser uma estratégia útil a ser incorporada pela APS (Santos et al., 2020).

V. CONCLUSÃO

Diante dos resultados expostos, destacou-se que as principais síndromes que afetam as crianças neste período analisado foram: Síndrome de Down, Síndrome de Edwards, Síndrome de Patau e Síndrome de Turner. Pode-se notar que todas estas são caracterizadas por alterações cromossômicas, sendo denominadas de aneuploidias. Os fatores de risco envolvidos são vários, entre eles, o tabagismo, etilismo, baixo nível sócio econômico e idade paterna e materna avançados, sendo estes últimos os fatores mais bem estudados dentre diversos estudos. Os métodos de prevenção, envolvem o controle destes fatores de risco e também o controle do uso de métodos de análise pré- implantacionais quando bem indicados. Nesse sentido, como alvo de futuras publicações, pode-se pensar em explorar grupos específicos em populações determinadas, a fim de determinar epidemiologia de cada síndrome para cada grupo, determinando nestes grupos outros fatores de risco com objetivo de implementação de controle dos mesmos e a relação de cada síndrome com seu manejo e acompanhamento, a fim de determinar se

estes últimos mostam-se adequados e se produzem desfechos favoráveis.

REFERÊNCIAS

[1] BRASIL. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2018. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Disponível em: http://bvsms.saude.gov. br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.

[2] BRASIL. Doenças raras na infância, Ministério da Saúde, DF. 2014.

[3] DOS SANTOS, Cleyton Soares et al. Identificação de doenças genéticas na Atenção Primária à Saúde: experiência de um município de porte médio no Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 15, n. 42, p. 2347-2347, 2020.

[4] GUILLEVIN, L. O plano nacional para doenças raras órfãs: quase 10 anos depois. **Revue neurologique** , v. 169, p. S9-11, 2013.

[5] JOHN LONDON, ALEX Como devemos modelar as decisões de alocação de doenças raras?. **Relatório do Centro Hastings** , v. 42, n. 1, pág. 3-3, 2012.

[6] KIMONIS, Virginia E. et al. O diagnóstico precoce na síndrome de prader-willi reduz a obesidade e as comorbidades associadas. **Genes** , v. 10, n. 11, pág. 898, 2019.

[7] KOHLSCHÜTTER, Alfried; VAN DEN BUSSCHE, Hendrik. Frühzeitige Diagnose einer seltenen Krankheit bei Kindern durch bessere Kommunikation zwischen Eltern, niedergelassenen Ärzten und spezialisierten Zentren. **Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen**, v. 141, p. 18-23, 2019.

[8] KUIPER, Gé-Ann et al. Falha em diminuir o atraso diagnóstico em duas doenças ultra-órfãs (mucopolissacaridose tipos I e III): potenciais causas e implicações. **Orphanet jornal de doenças raras** , v. 13, n. 1, pág. 1-13, 2018.

[9] LO BARCO, Tommaso et al. Melhorando o diagnóstico precoce de doenças raras usando processamento de linguagem natural em prontuários não estruturados: uma ilustração da síndrome de Dravet. **Orphanet Journal of Rare Diseases** , v. 16, n. 1, pág. 1-12, 2021.

[10] LÓPEZ-NEVADO, Marta et al. Distúrbios imunológicos primários com fenótipo semelhante à síndrome linfoproliferativa autoimune: avaliação imunológica, diagnóstico precoce e manejo. **Frontiers in immunology** , v. 12, 2021.

[11] MARIN, Maria José Sanches et al. Abordagem frente às síndromes mais frequentes na infância. **https://ares. unasus. gov. br/acervo/handle/ARES/1371**, 2013.

[12] MORANDIN, Mileny et al. Diferentes síndromes genéticas encontradas na região de Jales. **Revista Científica do Centro Universitário de Jales XI Edição (2020); ISSN: 1980-8925**, p. 150.

[13] TELESSAÚDE. Síndromes raras na infância. 2020.